



Práctica Clínica

Linfoma genital avanzado: difícil diagnóstico y mal pronóstico

Advanced genital lymphoma: Difficult diagnosis and poor prognosis

Diana María Diago Muñoz, M San Nicolás Griñán, María Isabel Sánchez Zapata, Álvaro López Soto, Isabel Maqueda Martínez, María Ferrández Martínez y MA Isaac Montero

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena. Murcia

Resumen

El linfoma cervicouterino es una enfermedad extremadamente rara pese al aumento de la incidencia de los linfomas extranodulares. Casi todos los casos se diagnostican en base a la histopatología e inmunohistoquímica. La citología no es un método diagnóstico fiable, aunque en algunas pacientes se encuentre alterada. El linfoma cervical se diagnostica fundamentalmente por biopsia. El tratamiento óptimo del linfoma cervicouterino no se ha estandarizado, aunque la quimioterapia es muy eficaz, dado que muchos de ellos son tumores rápidamente proliferativos. La cirugía y la radioterapia son opciones de tratamiento en determinadas pacientes.

Nuevas terapias como la utilización de CART (*Chimeric Antigen Receptor-Modified T-Cells*) anti CD19 suponen una alternativa a aquellas pacientes que no responden a la quimioterapia.

Las pacientes suelen estar asintomáticas, aunque el síntoma más frecuente en los casos avanzados es el sangrado vaginal. El pronóstico de la enfermedad es bueno en pacientes jóvenes diagnosticadas de forma temprana.

Abstract

The cervicouterine lymphoma is an extremely rare disease, despite the increase of the incidence of extranodal ones. Almost all the cases are diagnosed based on the histopathology and immunophenotype. It is known that cytology is not a reliable method for diagnose although there are some patients with pathological results. The cervical lymphoma should be diagnosed by biopsy. The optimum treatment of the cervicouterine lymphoma is not established yet. It is known that the chemotherapy is very effective because this kind of lymphomas are quickly proliferative. On the other hand, radiotherapy and surgery could be chosen in some patients.

New therapies, such us CARTs (Chimeric Antigen Receptor-Modified T-Cells) anti CD19, are a new alternative for those patients who don't respond to chemotherapy.

Patients used to be asymptomatic although the most frequent symptom is vaginal bleeding in those advanced cases. The prognosis of the disease is almost good in young and early diagnosed patients.

Palabras clave:

Linfoma cervicouterino.
Células B. Primario.
Inmunohistoquímica.
Linfoma genital avanzado

Key words:

Cervicouterine Lymphoma. B cell. Immunophenotype. Advanced genital lymphoma

Recibido: 24/03/2020
Aceptado: 08/05/2020

Diago Muñoz DM, San Nicolás Griñán M, Sánchez Zapata MI, López Soto Á, Maqueda Martínez I, Ferrández Martínez M, et al. Linfoma genital avanzado: difícil diagnóstico y mal pronóstico. Prog Obstet Ginecol 2020;63(3):155-159.

Correspondencia:

Diana María Diago Muñoz
Servicio de Ginecología y Obstetricia
Hospital General Universitario Santa Lucía
C/ Minarete s/n
30202 Cartagena. Murcia
e-mail: diadimu@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El linfoma no Hodgkin (LNH) engloba un conjunto de linfomas malignos que afectan a los nódulos linfáticos, aunque un 25% puede presentarse como tumor primario extranodal (1). Derivan principalmente de las células B.

Estas neoplasias raramente se presentan como un tumor primario ginecológico, afectándose por diseminación sistémica. Menos del 0,5% afectan al tracto genital de forma primaria (2), y suelen afectar al cérvix, más que al útero, la vagina o la vulva (3). Las formas extranodulares más frecuentes del LNH son el tracto gastrointestinal y el hueso (4).

La incidencia de esta enfermedad ha aumentado desde 1970, sobre todo la forma extranodular (5). El linfoma B difuso es el subtipo más frecuente de LNH en el tracto genital, y representa un tercio de los casos. Su comportamiento es rápidamente proliferativo, por lo que la quimioterapia suele ser efectiva (6).

Presentamos un caso de linfoma difuso de células B de cérvix y útero que llegó a afectar al sigma y al recto, que se manifestó como dolor abdominal intermitente y sangrado anómalo, cuya sospecha inicial fue de cáncer de cérvix avanzado.

CASO CLÍNICO

Mujer de 53 años, en menopausia desde hace cuatro años, con diabetes mellitus tipo II y una cesárea como antecedentes de interés. Acude a consulta por dolor abdominal intermitente en hipogastrio de semanas de evolución que impide la sedestación y con sangrado irregular desde hace dos meses.

A la exploración vaginal se observa una masa dura dolorosa a la palpación que protruye en la cara anterior y el lado izquierdo. Esta misma masa se palpa a la exploración abdominal. Se palpan adenopatías fijas únicamente a nivel axilar izquierdo.

A la realización de la ecografía se observa un útero atrófico con línea endometrial fina, con una masa anexial irregular polilobulada sólido-quística de difícil ubicación.

Se solicita un tomografía por emisión de positrones-tomografía axial computarizada (PET-TAC) que informa de adenopatías hipermetabólicas supra e infradiaphragmáticas y de masa hipermetabólica pélvica con áreas necróticas ametabólicas centrada en el cérvix con extensión al útero, al recto y al sigma, en contacto con la pared posterior de la vejiga, sin poder descartar su infiltración, que sugiere una etiología maligna.

Ante estos hallazgos se toma biopsia de cérvix y punción con aguja fina ganglionar. La anatomía patológica describe un linfoma difuso de células B tipo centro germinal (LBDCG). La inmunohistoquímica informa de un LBDCG triple expresor.

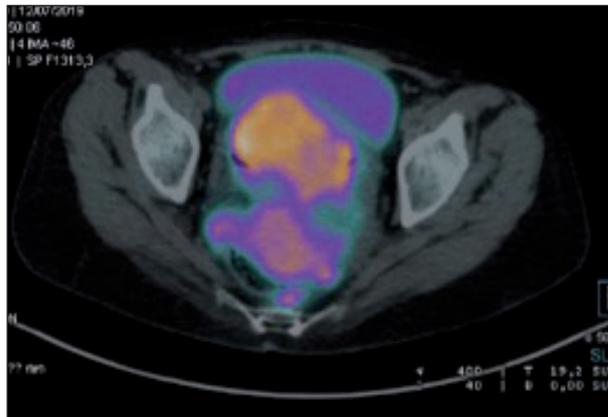


Figura 1. PET-TAC inicial con masa hipermetabólica que afecta al útero, al recto y al sigma.

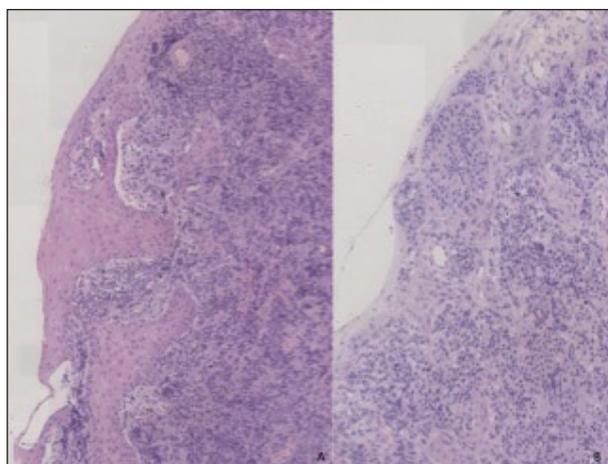


Figura 2. Mucosa cervical infiltrada por una proliferación difusa con células grandes semejantes a inmunoblastos con citoplasma pálido o basófilo, núcleos excéntricos y un nucléolo central.

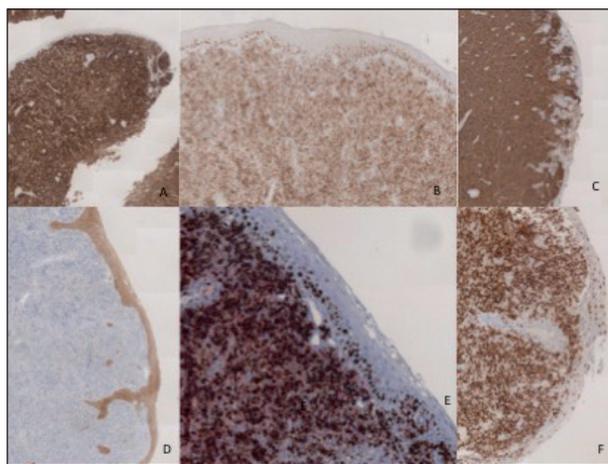


Figura 3. Linfoma B difuso de células grandes tipo centro germinal con alta expresión de BCL 2+ (A), C-MYC > 95% (B), CD20 + (C) ck5-6 (D), ki67 + (E) y BCL6+ (F) y sugestivo de un LBDCG triple expresor.

Ante dicho diagnóstico se decidió hacer tratamiento con una primera línea de quimioterapia con rituximab, doxorubicina, etoposido, prednisona, vincristina y ciclofosfamida, además de profilaxis del sistema nervioso central.

Tras el cuarto ciclo, se realiza un seguimiento por imagen, observándose una respuesta completa de las adenopatías supradiaphragmáticas y una respuesta parcial de las infradiaphragmáticas, sin cambios en la masa pélvica.

Transcurridos tres meses del último ciclo de quimioterapia, la paciente consulta en urgencias por rectorragia y retención aguda de orina. Debido a la clínica, la paciente ingresa, confirmándose progresión de la enfermedad por imagen. El PET-TAC describe un mayor aumento de tamaño y tasa metabólica de la masa y gran conglomerado retroperitoneal paraaórtico derecho con zona central necrosada a nivel de L4 de nueva aparición. Ante dichos hallazgos se realiza una biopsia rectal que confirma la infiltración rectal por el linfoma.

Dada la progresión de la enfermedad, se decide iniciar una segunda línea de tratamiento quimioterápico con rituximab, dexametasona, dosis alta de citarabina y cisplatino.



Figura 4. PET-TAC con masa retroperitoneal paraaórtica derecha a nivel de L4 y aumento de la captación y tamaño de la masa pélvica.

En el PET-TAC realizado al completar este tratamiento se evidencia respuesta completa de la masa y las adenopatías retroperitoneales y disminución de tamaño de la masa pélvica.

Nuevamente se produce ingreso por rectorragia ya conocida realizándose una colonoscopia y TAC que confirman la progresión de la enfermedad. Recibe una tercera línea de tratamiento con rituximab, ifosfamida, carboplatino y etoposido. Se contacta con el hospital de referencia para iniciar una posible terapia con CART anti CD19, pero debido a su empeoramiento lo desestiman.

A los pocos días la paciente reingresa con agravamiento de su mal estado general, sufriendo deterioro multiorgánico y finalmente fallece por parada cardiorespiratoria seis días más tarde.

DISCUSIÓN

Los LNH conforman un gran grupo de neoplasias linfoides de diferentes características morfológicas, inmunofenotípicas y genéticas (7). Forman el 3,5% de todas las neoplasias malignas que afectan a las mujeres (8).

El LNH primario del tracto genital es muy infrecuente (entre el 0,2-1,1%) (6). Una de las mayores series de casos mostraba 18 afectaciones primarias al útero o el cérvix entre 2.733 casos de LNH de afectación extranodal (9).

Afecta al cérvix en la mayoría de los casos, seguido del ovario y por último al útero (10,11).

La edad media de la paciente con linfoma cervical es 44 años, en un rango desde 27 a 80 años (12). El 80% suele presentarse en mujeres premenopáusicas (13).

La etiología del linfoma cervical es desconocida. Se piensa que el aumento de la incidencia de linfomas extranodulares podría estar relacionado con el aumento del uso de terapias inmunosupresivas, infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las toxinas medioambientales y por la mejora de las técnicas de diagnóstico (5). Por otra parte, algunos autores han sugerido una posible asociación entre la inflamación crónica y el linfoma uterino. Por ejemplo, Gutman y cols. publicaron un linfoma uterino de células B y T en una mujer portadora de un dispositivo intrauterino (DIU) con una infección de virus de Epstein-Barr uterina (14).

En estadios tempranos, el linfoma del tracto genital suele ser asintomático, pero cuando este avanza presenta clínica de molestias abdominales, sangrado vaginal anormal, sensación de presión abdominal y malestar general (10), como es el caso de nuestra paciente, al contrario que los linfomas sistémicos, que suelen presentar clínica de fiebre, sudor nocturno y pérdida de peso (15).

Al examinar a la paciente se suele apreciar un aumento de tamaño cervicouterino no móvil y en algunas ocasiones se podría palpar una infiltración parametrial y vaginal (5).

Puede ser difícil confirmar el diagnóstico del linfoma previo a la cirugía, ya que el diagnóstico definitivo se obtiene con el estudio anatomopatológico de las muestras obtenidas en ella (16), por lo que muchos linfomas son inicialmente tratados como otras neoplasias ginecológicas (17) al no tener acceso a la masa. En el caso de nuestra paciente, al afectar al cérvix fue fácil la obtención de biopsia sin necesidad de entrar en quirófano, aunque de inicio se sospechara un cáncer cervical. El estadiaje quirúrgico y la citorreducción no están indicadas en las pacientes diagnosticadas de LNH pélvico, ya que suelen responder muy bien a la quimioterapia.

El linfoma cervical raramente altera la citología, ya que el linfoma se origina del estroma y el epitelio escamoso no suele verse afectado (18). Pese a esto, hay casos de citología alterada en mujeres asintomáticas o con síntomas poco específicos, lo que supone beneficios adicionales para el cribado cervical ya instaurado (19).

El linfoma de ovario es el más difícil de sospechar, ya que se comporta de manera muy similar al carcinoma epitelial de ovario (20,21). Debido al mal pronóstico, estaría indicado tratarlo inicialmente como si de este último se tratara (22).

Una vez se confirma el diagnóstico mediante biopsia, se debe realizar una PET/TAC y una biopsia de médula ósea. La PET se utiliza actualmente para el estadiaje, para detectar recurrencia y para monitorizar el tratamiento (23) como se puede ver en nuestro caso clínico.

La inmunohistoquímica resulta útil para la clasificación del linfoma y para realizar un diagnóstico diferencial con procesos inflamatorios como la cervicitis crónica severa o la cervicitis folicular (24). Otras lesiones que se deberían considerar para el diagnóstico diferencial son la variante de células pequeñas del melanoma, los tumores del estroma endometrial, el carcinoma cervical de células pequeñas neuroendocrinas y los carcinomas linfopitelioma *like* (22).

El pronóstico viene definido por el estadiaje de Ann Arbor (10), el tamaño, la extensión, la edad, la puntuación IPI y el subtipo patológico (25). Según un estudio, una baja proliferación de Ki-67 (< 10%) se relaciona con una menor supervivencia si se compara con una alta proliferación, aunque esta no resultó estadísticamente significativa. Por otra parte, tener un alto índice de proliferación Ki-67, como nuestra paciente, es un factor de mal pronóstico (6).

De igual manera, obtener un CA125 elevado (concentraciones superiores a 35 U/ml) en el momento del diagnóstico del LNH se ha asociado con una disminución de la supervivencia de 5 años, estadiaje avanzado de la enfermedad, enfermedad extranodal, masas tipo *bulky*, sintomatología tipo B, afectación pleural y peritoneal, diseminación a la médula ósea, aumento de los niveles de LDH y de beta2 microglobulina en sangre y menor respuesta al tratamiento (26).

El pronóstico del linfoma extranodular es peor que el nodular por su diagnóstico tardío y su mayor tamaño.

Sin embargo, en los linfomas pélvicos primarios si el diagnóstico es temprano y el tratamiento el adecuado tienen una tasa de supervivencia a los 5 años de 80-90% (24).

El tratamiento del linfoma primario genital femenino no se ha establecido claramente debido a su baja incidencia y la corta experiencia. Según la literatura, opciones válidas de tratamiento serían la quimioterapia, la radioterapia o ambas combinadas (18).

La quimioterapia estándar para el LNH es la combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona junto con rituximab (anticuerpo monoclonal dirigido contra CD-20) mínimo tres ciclos, aunque se pueden realizar hasta seis en una masa tipo *bulky*, este último ha obtenido resultados muy favorables. Cuando se combina la quimioterapia con la radioterapia la tasa de curación es del 60-70% (25). La radioterapia se administra teniendo en cuenta el subtipo histológico, la extensión del linfoma y factores relacionados con el paciente.

La combinación de rituximab con la quimioterapia CHOP se asocia con toxicidad cardiaca, hematológica y neurológica.

Algunos autores defienden la cirugía en casos de linfoma muy localizado, sobre todo en el linfoma cervical, aunque según la literatura no existe evidencia de que la histerectomía aumente la supervivencia de las pacientes (19); es por ello por lo que no se le realizó a nuestra paciente.

Como última opción se planteó en nuestra paciente la terapia novedosa con CART. Esta consiste en extraer células mononucleadas del paciente que se cultivan con virus-CAR que en este caso es el CD19 que se expresa en la superficie de la mayoría de las células B linfoides; este solo se pierde al final de la diferenciación a células plasmáticas, por lo que esta terapia es muy efectiva contra las enfermedades hematológicas con transformación maligna de células Pro-B o Pre-B, como es el caso del linfoma difuso de células B. En el 20-30% de los casos se desencadenan graves reacciones inmunológicas.

Hoy en día este tratamiento se utiliza cuando existe resistencia o recaída frente al tratamiento estándar, dado que se necesitan más pacientes y un seguimiento más prolongado para estudiar el uso de los CART en fases tempranas de la enfermedad (28). Esta terapia finalmente no fue aplicable a nuestra paciente debido al deterioro avanzado.

En conclusión, el linfoma cervicouterino es una enfermedad extremadamente rara pero no por ello menos importante. Si no se diagnostica a tiempo puede tener un fatal desenlace como en el caso de nuestra paciente. La etiología es desconocida y por tanto es de difícil prevención.

El tratamiento es largo y aun no está estandarizado debido a la baja incidencia de la enfermedad, pero sabemos que la quimioterapia es muy eficaz ya que son tumores rápidamente proliferativos. En cuanto a la cirugía, hay

suficiente evidencia para afirmar que la histerectomía no aumenta la supervivencia de estas pacientes, pero sí operaciones conservadoras ante tumores pequeños bien localizados. Por otra parte, en caso de duda diagnóstica no se consideraría mala praxis empezar a tratar dicho linfoma como otra neoplasia ginecológica.

La nueva terapia CART anti CD19 supone un avance en el tratamiento del linfoma avanzado que no responde a quimioterapia, ya que actúa de forma específica contra él, disminuyendo los efectos secundarios de la quimioterapia; su aplicación como primera línea de tratamiento está siendo estudiada.

BIBLIOGRAFÍA

- Vannata B, Zucca E. Primary extranodal B-cell lymphoma: Current concepts and treatment strategies. *Chin Clin Oncol* 2015;4:10.
- Martinez A, Ponzoni M, Agostinelli C, Hebeda KM, Matutes E, Pecatori J, et al. Primary bone marrow lymphoma: An uncommon extranodal presentation of aggressive non-hodgkin lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2012;36:296-304.
- Rittenbach J, Cao JD, Weiss L, Rowsell EH, Chick W, Wang J. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the uterus presenting solely as an endometrial polyp. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24:347-51.
- Binesh F, Karimi Zarchi M, Vahedian H, et al. Primary malignant lymphoma of the uterine cervix. *BMJ Case Rep* 2012;2012.
- Trenhaile TR, Killackey MA. Primary pelvic non-Hodgkin's lymphoma. *Obstet Gynaecol* 2001;97:717-20.
- Aviv A, Tadmor T, Polliack A. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: Looking at pathogenesis, clinical issues and therapeutic options. *Ann Oncol* 2013;24:2236-44.
- Samama M, Van Poelgeest M. Primary malignant lymphoma of the uterus: A case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2011;4:560-3.
- Olde Scholtenhuis MA, Bakker RW, Blaauwgeers JL. Non-Hodgkin lymphoma of the female genital tract: A five case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104:49-51.
- Stroh EL, Besa PC, Cox JD, Fuller LM, Cabanillas FF. Treatment of patients with lymphomas of the uterus or cervix with combination chemotherapy and radiation therapy. *Cancer* 195;75:2392-9.
- Miura LY, Maure MA, Zomer MT, Ribeiro R, Cavalcanti TC, Kondo W. A case of primary uterine lymphoma presenting with bleeding, pelvic pain, and dysmenorrhea. *Case Rep Obstet Gynecol* 2018;2018:5065738.
- Gomes H, Dias G, Igreja F, Mendinhos G, Martins A, Veríssimo C. When lymphoma is gynecological. *Prog Obstet Ginecol* 2020;63:160-164.
- Muntz HG, Ferry JA, Flynn D, Fuller AF, Tarraza HM. Stage IE primary malignant lymphomas of the uterine cervix. *Cancer* 1991;68:2023-32.
- Naeem NI, Ahmed F, Yasir S. Non-Hodgkin's lymphoma of female genital tract: A case report. *Med J Islam Repub Iran* 2013;27:95-8.
- Gutman PD, Williams JP, Dveksler GS, Hoffmeister K, Cotelingam JD. T-cell-rich B-cell lymphoma and Epstein-Barr virus infection of the uterus in a postmenopausal patient with an intrauterine contraceptive device in place for over 20 years. *Gynecol Oncol* 1998;68:288-92.
- Vijayakumar S, Serur E, Bybordi B, Lakhi N. Primary gynecological non-Hodgkin's lymphoma: A differential diagnosis of a pelvic mass. *Gynecol Oncol Rep* 2016;18:29-31.
- Khattar P, Bedi P, Gonzalez M, Zhong M, Yin C, Huang W, et al. Genomic analysis reveals distinct subtypes in two rare cases of primary ovarian lymphoma. *Pathol Res Pract* 2018;214:593-8.
- Wang J, Zeng L, Chen S, et al. Lymphoma of the female genital tract: A clinicopathological analysis of 25 cases. *Am J Transl Res* 2019;11:5800-11.
- Szánthó A, Bálega JJ, Csapó Z, Sréter LL, Matolcsy A, Papp Z. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the uterine cervix successfully treated by neoadjuvant chemotherapy: case report. *Gynecologic Oncology* 2003;89:171-4.
- Dursun P, Gultekin M, Bozdogan G, Usulutun A, Uner A, Celik NY, et al. Primary cervical lymphoma: Report of two cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;98:484-9.
- Matorras R, Martín M, González Tánago J, Díez J, de Larrinoa A, Montoya F, Matía JC, Rodríguez Escudero FJ. Linfoma ovárico: Presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Prog Obstet Ginecol* 1989;32:261-64.
- Fernández García S, Bango Álvarez C, Corrales Canel B, Pérez Fernández R, Sánchez Solís JL. Linfoma primario de ovario. *Prog Obstet Ginecol* 2013;56:432-5.
- Vang R, Medeiros L, Fuller GN, Sarris AH, Deavers M. Non-Hodgkin's lymphoma involving the gynecologic tract: A review of 88 cases. *Adv Anat Pathol* 2001;8:200-17.
- Chen R, Yu Z, Zhang H, Ding J, Chen B. Primary malignant lymphoma of the uterus and broad ligament: A case report and review of literature. *Onco Targets Ther* 2015;8:265-8.
- Islimye Taskin M, Gokgozoglu L, Kandemir B. Primary ovarian large B-cell lymphoma. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013;2013:493836.
- Nasioudis D, Kampaktis PN, Frey M, Witkin SS, Holcomb K. Primary lymphoma of the female genital tract: An analysis of 697 cases. *Gynecol Oncol* 2017;145:305-9.
- Allen GW, Forouzannia A, Bailey HH, Howard SP. Non-Hodgkin's lymphoma presenting as a pelvic mass with elevated CA-125. *Gynecol Oncol* 2004;94:811-3.
- Cubo AM, Soto ZM, Cruz MÁ, et al. Primary diffuse large B cell lymphoma of the uterine cervix successfully treated by combined chemotherapy alone: A case report. *Medicine* 2017;96:e6846.
- Urbano-Ispizua A. Tratamiento con CARTs en hemopatías malignas [Internet]. Madrid: Doctaforum.com; 2019. Disponible en: https://www.doctaforum.com/hematologia48h/2019/resumenes/Urba-no_Alvaro.pdf